



Fundusze Europejskie  
Wiedza Edukacja Rozwój

Unia Europejska  
Europejski Fundusz Społeczny



## Dyscyplina wiodąca: BIOFIZYKA

Wstępny temat pracy:

### Cytrulinacja białek histonowych jako potencjalny marker progresji procesu nowotworzenia

**Dyscyplina wiodąca:** Nauki Biologiczne, **BIOFIZYKA**

**Promotor:** dr hab. Aneta Balcerczyk (Uniwersytet Łódzki, Wydział BiOŚ)

e-mail: [aneta.balcerczyk@biol.uni.lodz.pl](mailto:aneta.balcerczyk@biol.uni.lodz.pl) tel: (42) 635-45-10

**Dyscyplina dodatkowa:** Nauki Medyczne, **MEDYCYNĄ**

**We współpracy z INSERM, Carmen Institute, Francja**

**Opis:** Cytrulinacja jest jedną z modyfikacji potranslacyjnych polegających na deiminacji reszty Arg, która po konwersji do reszty cytruliny z utworzeniem grupy karbonylowej, traci swój dodatni ładunek. Ta drobna zmiana może przyczynić się do zmiany punktu izoelektrycznego białka, utraty interakcji jonowych i wiązań wodorowych formowanych przez cząsteczkę oraz rozluźniać jej strukturę przestrzenną, tym samym wpływając na konformację chromatyny. Enzymami konwertującymi reszty Arg są szeroko rozpowszechnione w ludzkich tkankach deiminazy peptydyloargininowe (PADs).

Cytrulinacja jest modyfikacją spotykaną zarówno w warunkach fizjologicznych np. podczas regulacji ekspresji genów, keratynizacji naskórka, jak również procesach patologicznych takich jak: stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, reumatoidalne zapalenie stawów czy formowanie zewnątrzkomórkowych sieci neutrofilowych w kontakcie z patogenami. Proponowana praca doktorska będzie skupiona na roli cytrulinacji w procesie nowotworzenia z epigenetyczno-molekularnego poziomu. Jako model badawczy wykorzystane będą głównie komórki nowotworowe (również z wyciszoną ekspresją deiminaz peptydyloargininowych (PADs) metodą shRNA/CRISPR-CAS9), ale i materiał kliniczny.

Postawiony problem badawczy będzie realizowany na pograniczu biochemii i medycyny z poziomu badań podstawowych. Cytrulinacja białek histonowych jest jedną z najślabiej poznanych modyfikacji potranslacyjnych, w przeciwieństwie do metylacji czy acetylacji, w przypadku których dysponujemy całym zbiorem związków modulujących intensywność wspomnianych procesów, m.in. przyczyniając się do ograniczenia angiogenezy nowotworowej i wspomagania terapii przeciwnowotworowych (inhibitory deacetylaz histonów, które decyzją FDA zyskały status leków). Mamy nadzieję, że proponowane techniki badawcze bazujące na manipulacji procesami ekspresji genów oraz wykorzystanie materiału pochodzącego z biopsji pacjentów cierpiących na chorobę nowotworową przybliżą nas do zidentyfikowania biochemiczno-epigenetycznych mechanizmów regulacji metabolizmu komórki nowotworowej, jednocześnie dając podwaliny dla potencjalnych interwencji terapeutycznych, chociażby przy konstruowaniu skutecznych inhibitorów modulujących proces cytrulinacji.

**Wkład w dyscyplinę wiodącą:** Wyniki planowych badań wzbogacą biochemię o zrozumienie roli deiminaz w regulacji metabolizmu komórki nowotworowej oraz pozwolą na identyfikację mechanizmu PAD-zależnego (kontrolującego proces angiogenezy nowotworowej).

**Wkład w dyscyplinę dodatkową:** badania *genome-wide* pozwolą na identyfikację potencjalnych celów dla terapii przeciwnowotworowej i będą stanowiły cenną bazę danych dla konstruowania potencjalnych skutecznych leków, inhibitorów procesu cytrulinacji.